



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

RASante Entwicklung bei der Therapie des kolorektalen Karzinoms

Winder, Thomas ; Pestalozzi, Bernhard C

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-106365>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Winder, Thomas; Pestalozzi, Bernhard C (2014). RASante Entwicklung bei der Therapie des kolorektalen Karzinoms. Swiss Medical Forum:49-51.

Onkologie

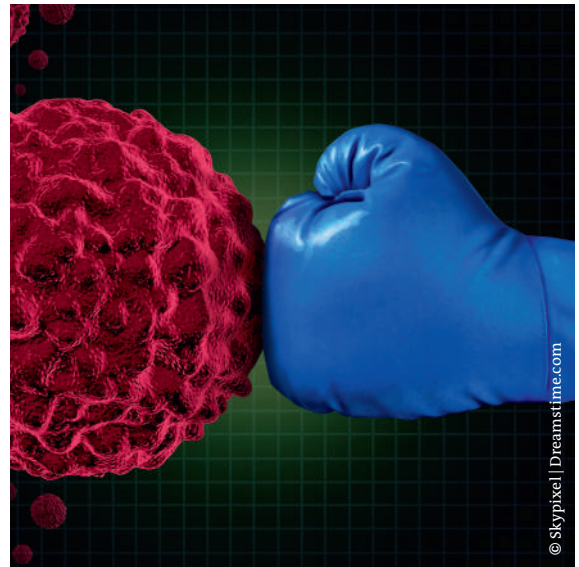
RASante Entwicklung bei der Therapie des kolorektalen Karzinoms

Thomas Winder, Bernhard C. Pestalozzi

Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

Einleitung

Die RASante Entwicklung bei der individualisierten Behandlung des kolorektalen Karzinoms (KRK) basiert auf der Identifizierung von genetischen Veränderungen, die zu einem ungebremsten Wachstumsstimulus führen – sogenannte Mutationen in Onkogenen. Das wachsende Verständnis der komplexen molekularen Interaktionen führt nun auch zu einem Wandel in der Behandlung von Krebspatienten. Beim KRK konnten auf diesem Gebiet in den vergangenen Jahren RASante Fortschritte erzielt werden. Durch die molekulare Charakterisierung wird die Effizienz antineoplastischer Medikamente ohne Zunahme der Toxizität erhöht. Für den Kliniker ist es unerlässlich, zwischen prognostischen und prädiktiven molekularen Markern zu unterscheiden. Prognostische Marker beschreiben den natürlichen Krankheitsverlauf unabhängig von einer spezifischen Therapie. Im Gegensatz dazu ermöglichen prädiktive Marker die Identifikation von Individuen, die von einer bestimmten Therapie profitieren oder auch nicht.



Bernhard C. Pestalozzi

Biologie von RAS beim kolorektalen Karzinom

Die RAS-(*Rat-sarcoma*-)Familie, bestehend aus KRAS, NRAS und HRAS, nimmt als GTP-bindendes Protein eine regulatorische Funktion auf zahlreiche extrazelluläre Stimuli ein. Durch die Bindung von Wachstumsfaktoren (*epidermal growth factor* EGF, *Amphiregulin* oder *Epiregulin*) an den *epidermal growth factor receptor* (EGFR) an der Zelloberfläche wird ein intrazellulärer Mechanismus in Gang gesetzt (Abb. 1). Physiologisch wechselt RAS zwischen einem Guanosin-diphosphat-(GDP)-gebundenen (inaktive Form) und einem Guanosin-triphosphat-(GTP)-gebundenen (aktive Form) Zustand. Dadurch können zelluläre Prozesse gezielt an- oder abgeschaltet werden. Aktives, GTP-gebundenes RAS interagiert mit einem komplexen Netzwerk des EGFR-Signalwegs (insbesondere BRAF und PK3CA) und reguliert dadurch zelluläre Mechanismen wie beispielsweise Proliferation und Differenzierung [1]. Durch RAS-Mutationen kommt es



Thomas Winder

unabhängig von der Stimulation des EGFR durch Wachstumsfaktoren zu einer dauernden Aktivierung dieses Signalwegs. Da anti-EGFR-Antikörper lediglich am extrazellulären Anteil des EGFR binden, sind sie bei Vorliegen von RAS-Mutationen wirkungslos.

Neben dem KRK spielen RAS-Mutationen auch in zahlreichen anderen Krebserkrankungen eine bedeutende Rolle (Tab. 1).

Beim KRK ist das Auftreten von Mutationen innerhalb des KRAS-Onkogens einer der ersten Schritte in der Krebsentwicklung. Diese aktivierenden Mutationen im kurzen Arm des Chromosoms 12 treten bei ca. 40% der Adenome und Adenokarzinome des Dickdarms auf. Aufgrund der Bedeutung von KRAS innerhalb des EGFR-Signalwegs und als frühes Ereignis in der Entwicklung des KRK wurden die KRAS-Mutationen als potentiell prädiktive Marker für eine anti-EGFR-Therapie untersucht.

Bedeutung von RAS beim KRK

Die Bestimmungen von KRAS-Mutationen dienen zunächst einem akademischen Wissensgewinn.

Tabelle 1: Häufigkeiten von KRAS-, NRAS- und BRAF-Mutationen in verschiedenen Krebsentitäten, modifiziert nach Schubbert et al. [1].

Krebsentitäten	KRAS (%)	NRAS (%)	BRAF (%)
Kolorektales Karzinom	40	3	14
Lungenkarzinom	19	1	2
Melanom	2	18	43
Leukämie	5	14	1
Ovarialkarzinom	17	4	15
Pankreaskarzinom	60	2	3
Schilddrüsenkarzinom	4	7	27
Gallengangskarzinome	33	1	14

Durch die Einführung der anti-EGFR-monoklonalen Antikörper (Cetuximab und Panitumumab) bekommen diese Analysen Bedeutung für die onkologische Therapie. Wie aus mehreren retrospektiven und auch prospektiven Studien konsistent hervorgeht, schliesst eine KRAS-Codon-12- oder -13-Mutation die Behandlung mit anti-EGFR-monoklonalen Antikörpern aus [2–4]. Insbesondere gilt es zu beachten, dass bei Vorliegen einer KRAS-Mutation anti-EGFR-Antikörper nicht nur unwirksam sind, sondern Patienten sogar Schaden zufügen können. Dies konnte im Rahmen einer Phase-III-Studie (PRIME) mit FOLFOX4 ± Panitumumab bei Patienten mit metastasiertem KRK aufgezeigt werden [5].

Ursprünglich richtete sich der Fokus auf die mit 40% am häufigsten auftretende KRAS-Mutation. Eine Mutation des Proteins NRAS liegt bei etwa 5% der KRK-Patienten vor. NRAS und KRAS besitzen eine 90%ige Homologie. Das Vorliegen einer NRAS-Mutation schliesst zugleich eine KRAS- sowie eine BRAF-Mutation aus. Erstmals sorgte 2011 eine retrospektive Analyse von rund 1000 Patienten mit chemotherapie-refraktärem KRK, die mit einer Cetuximab-basierten Therapie behandelt wurden, für Aufsehen. Durch eine erweiterte Mutationstestung (KRAS, NRAS, BRAF, PIC3CA) und damit molekulare Selektion der Patienten konnte eine Zunahme des Ansprechens von 24,4 auf 41,2% beobachtet werden [6]. In einem weiteren Schritt wurde in klinischen Studien eine erweiterte *all*-RAS-Analyse (KRAS exon 2, 3, 4 und NRAS exon 2, 3, 4) durchgeführt. Diese erweiterte Analyse konnte erneut zeigen, dass nur Patienten ohne RAS-Mutation auf eine Behandlung mit anti-EGFR-Antikörper (Cetuximab oder Panitumumab) ansprechen. Eine alleinige KRAS-Analyse reicht nicht mehr aus. Durch die erweiterte *all*-RAS-Analyse konnten erneut Patienten identifiziert werden, die von anti-EGFR-Antikörpern nicht profitieren oder sogar einen Schaden erleiden können. Durch die erweiterte Analyse kann ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben (bis zu zehn Monaten) zugunsten von *all*-RAS-Wildtyp-Patienten beobachtet werden [5, 7, 8]. Durch diese Behandlungsstrategie können das Patientenkollektiv besser charakterisiert, Toxizität minimiert und die Therapieeffizienz erhöht werden. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden die Zulassung von anti-EGFR-Antikörpern auf Patienten mit einem *all*-RAS-Wildtyp-Status beschränkt und die erweiterte RAS-Testung (KRAS exon 2, 3, 4 und NRAS exon 2, 3, 4) in den klinischen Alltag eingeführt. Es ist zu hoffen, dass sich diese Entwicklung durch weitere Biomarker-basierte klinische Studien fortsetzen lässt. Vielversprechend ist die BRAF-Mutation, die in allen rezenten Analysen ein ungünstiger prognostischer

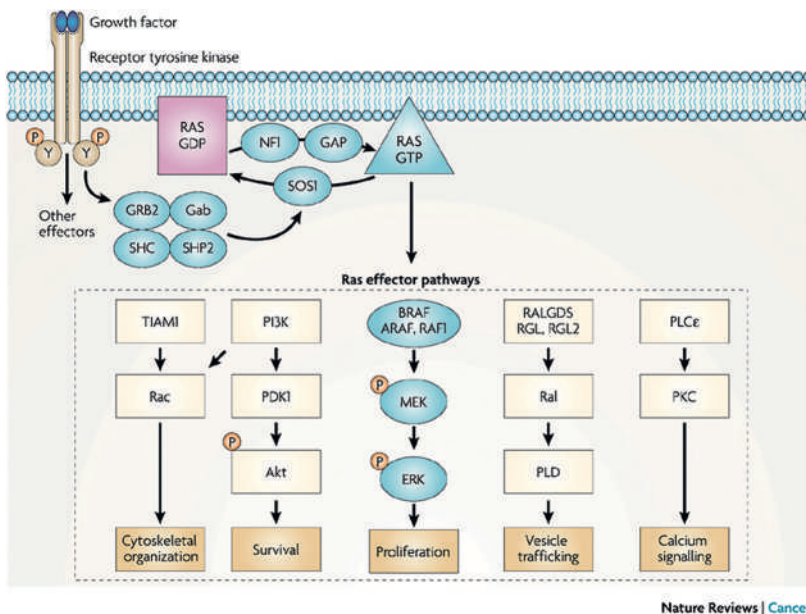


Abbildung 1: Epidermal-Growth-Factor-Receptor-(EGFR-)Signalweg, modifiziert nach Schubbert et al. [1].

Dieses Diagramm dient als schematische Darstellung des EGFR-Signalwegs. Das Vorliegen einer RAS-Mutation führt unabhängig von der Stimulation oder Blockade des Rezeptors zu einem anhaltenden Proliferationssignal. Da anti-EGFR-Antikörper jedoch nur den extrazellulären Teil des EGF-Rezeptors blockieren, sind sie bei RAS-Mutationen, die intrazellulär vorliegen, wirkungslos.

Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd: Nat Rev Cancer. 2007.

Marker, jedoch nicht entscheidend für die Auswahl einer anti-EGFR-basierten Therapie ist. Die Bestimmung dieses Markers im klinischen Alltag wird zukünftig jedoch durchaus sinnvoll sein, da sich eine Kombination mit BRAF/MEK/EGFR-Inhibitoren in frühen klinischen Studien bei Patienten mit BRAF-Mutationen als wirksam erwiesen haben. Ergebnisse aus prospektiven Studien müssen jedoch abgewartet werden. Eine kürzlich publizierte Arbeit konnte zudem in einer Subgruppenanalyse zeigen, dass Patienten mit BRAF-Mutation von einer intensivierten Therapie mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab profitieren [9].

Zukünftige Entwicklungen

Aktuelle Daten zeigen, dass wir mit der Analyse von KRAS, NRAS und BRAF nur an der Spitze des Eisbergs klinisch bedeutsamer molekularer Mutationen kratzen. Eine kürzlich publizierte Arbeit des *Cancer Genome Atlas Network* lieferte eine umfassende molekulare Charakterisierung des KRK. Im Rahmen dieser Studie, bei der 276 Tumorproben molekular charakterisiert wurden, hatten mehr als 94% der KRK eine Mutation in einem oder mehreren Mitgliedern des WNT-Signalwegs [10]. Der WNT-Pathway spielt ähnlich wie RAS chronologisch eine sehr frühe und essentielle Rolle in der malignen Transformation des KRK. Es ist daher anzunehmen, dass diesem bisher vernachlässigten Marker in den nächsten Jahren viel Aufmerksamkeit beigemessen werden wird.

Fazit

- Durch RAS-Mutationen kommt es – unabhängig von der Stimulation des EGFR-Rezeptors – zu einem anhaltenden Proliferationssignal.
- Anti-EGFR-Antikörper dürfen nur bei Patienten mit RAS-Wildtyp-Status eingesetzt werden.
- RAS ist auch bei anderen Tumorentitäten ein wichtiges Onkogen.
- Eine alleinige KRAS-Analyse reicht nicht aus; *all-RAS-Analyse* (KRAS exon 2, 3, 4 und NRAS exon 2, 3, 4) ist neuer klinischer Standard.
- Auch BRAF-Mutations-Testung ist sinnvoll, da BRAF-mutierte Patienten von einer intensivierten Chemotherapie profitieren.

Interessenkonflikte

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Schubert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:295–308.
- 2 Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:1408–1417.
- 3 Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:663–671.
- 4 Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol*. 2007;25:3230–3237.
- 5 Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:1023–1034.
- 6 De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*. 2010;11:753–762.
- 7 Stintzing S, Modest D, Fischer von Weikersthal L, et al. Independent radiological evaluation of objective response, early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KRK-0306) in the final RAS evaluable population. In ESMO. 2014.
- 8 Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32: 2240–2247.
- 9 Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1609–1618.
- 10 Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012;487:330–337.

Korrespondenz:
Dr. med. Thomas Winder, PhD
Klinik für Onkologie
UniversitätsSpital Zürich
CH-8091 Zürich
Thomas.winder[at]usz.ch